



(51) Internationale Patentklassifikation 5 : A23L 1/305		A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 93/03633 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 4. März 1993 (04.03.93)
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP92/01966</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 26. August 1992 (26.08.92)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: P 41 28 260.4 26. August 1991 (26.08.91) DE</p> <p>(71) Anmelder (<i>für alle Bestimmungsstaaten ausser US</i>): MILUPA AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Bahnstraße 14-30, D-6384 Friedrichsdorf/Ts. (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und</p> <p>(75) Erfinder/Anmelder (<i>nur für US</i>) : WACHTEL, Ursula [DE/DE]; Promenade 140 a, D-6380 Bad Homburg v.d.H. (DE). SCHWEIKHARDT, Friedrich [DE/DE]; Falkenweg 1, D-6382 Friedrichsdorf/Ts.-2 (DE). TESMER, Erhard [DE/DE]; Bergstraße 2a, D-7600 Offenburg/Baden (DE).</p>		<p>(74) Anwälte: KÖSTER, H. usw.; Jaeger, Lorenz & Köster, Pippinplatz 4a, D-8035 München-Gauting (DE).</p> <p>(81) Bestimmungsstaaten: CA, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, SE).</p> <p>Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i></p>	
<p>(54) Title: PROCESS FOR OBTAINING A PHENYLALANINE-FREE DIETARY PRODUCT IN PILL OR TABLET FORM</p> <p>(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG EINES PHENYLALANINFREIEN DIÄTETIKUMS IN DRAGEE- ODER TABLETTENFORM</p> <p>(57) Abstract</p> <p>According to the invention, the amino acid-based phenylalanine free dietary product for persons suffering from phenylketonuria, especially children and adults as well as pregnant women comprises, besides L-amino acids, possibly carbohydrates, mineral substances, trace elements and/or vitamins and at least one fatty substance. The process for obtaining said dietary product consists in blending in water said L-amino acids, the mineral substances and/or trace elements possibly present and at least one fatty substance which serves as an emulsifying agent, in spray drying the moisture fraction contained therein, in blending the obtained mass with a fatty substance which serves as a parting compound, in converting the mixture obtained into pill or tablet cores and coating said cores with a protective layer or pill covering. A part of the carbohydrates possibly present can already be added to the moisture fraction. The remainder of the carbohydrates is blended with said moisture fraction, the latter preferably serving as a carrier for a blend of vitamins which can also be blended therewith. The dietary product according to the invention is a food supplement.</p> <p>(57) Zusammenfassung</p> <p>Das erfindungsgemäße phenylalaninfreie Diätetikum auf Basis von L-Aminosäuren für Personen mit Phenylketonurie, insbesondere für juvenile und adulte Personen sowie für schwangere Frauen enthält neben den L-Aminosäuren ggf. Kohlenhydrate, Mineralstoffe, Spurenelemente und/oder Vitamine und mindestens einen Fettstoff. Dieses Diätetikum ist dadurch erhältlich, daß man die L-Aminosäuren, die ggf. vorhandenen Mineralstoffe und/oder Spurenelemente und mindestens einen als Emulgatordienenden Fettstoff in Wasser gibt, den dabei enthaltenen Naßansatz sprührocknet, die erhaltene Masse mit einem als Trennmittel dienenden Fettstoff vermischt, dann zu Dragée- oder Tablettenkernen verarbeitet und diese Kerne mit einem Überzug oder einer Drageedecke versieht. Eine Teilmenge der ggf. vorhandenen Kohlenhydrate kann man bereits dem Naßansatz zugeben. Den restlichen Teil der Kohlenhydrate vermengt man mit dem Sprühprodukt, wobei dieser restliche Teil der Kohlenhydrate vorzugsweise als Trägermaterial für eine ebenfalls mit einzuarbeitende Vitaminmischung dient. Das erfindungsgemäße Diätetikum ist ein Supplement zur Ernährung.</p>			

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	FI	Finnland	MR	Mauritanien
AU	Australien	FR	Frankreich	MW	Malawi
BB	Barbados	GA	Gabon	NL	Niederlande
BE	Belgien	GB	Vereinigtes Königreich	NO	Norwegen
BF	Burkina Faso	GN	Guinea	NZ	Neuseeland
BG	Bulgarien	GR	Griechenland	PL	Polen
BJ	Benin	HU	Ungarn	PT	Portugal
BR	Brasilien	IE	Irländ	RO	Rumänien
CA	Kanada	IT	Italien	RU	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	JP	Japan	SD	Sudan
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SK	Slowakischen Republik
CI	Côte d'Ivoire	LJ	Liechtenstein	SN	Senegal
CM	Kamerun	LK	Sri Lanka	SU	Soviet Union
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TD	Tschad
CZ	Tschechischen Republik	MC	Monaco	TG	Togo
DE	Deutschland	MC	Madagaskar	UA	Ukraine
DK	Dänemark	ML	Mali	US	Vereinigte Staaten von Amerika
ES	Spanien	MN	Mongolei		

Verfahren zur Herstellung eines phenylalaninfreien
Diätetikums in Dragee- oder Tablettenform

BESCHREIBUNG

Die Erfindung betrifft ein phenylalaninfreies Diätetikum auf Basis von Aminosäuren für Personen, insbesondere juvenile und adulte Personen sowie schwangere Frauen, die unter einer Phenylketonurie leiden, ein Verfahren zur Herstellung dieses phenylalaninfreien Diätetikums sowie eine dabei einsetzbare Masse.

Die Phenylketonurie gehört zu den genetisch bedingten Erkrankungen, welche Störungen darstellen, bei denen veränderte kodierende Sequenzen der Desoxyribonukleinsäure den Krankheitszustand determinieren. Als Folge der Genmutation kommt es zur Expression abnormaler Proteine. So beruht die Pathogenese der Enzymopathien, also derjenigen Erkrankungen, die durch verminderte oder fehlende Aktivität eines Enzyms verursacht werden, auf der Akkumulation der nicht durch den Stoffwechsel umgesetzten Substrate und deren Metaboliten.

Gegenwärtig sind elf verschiedene Mutationen im Phenylalaninhydroxylase-Gen bekannt. Führt die Mutation zu einem völligen Mangel an Aktivitäten dieses Enzyms, dann liegt eine sogenannte "Phenylketonurie" (nachstehend als PKU abgekürzt) vor. Besitzt das Enzym nur eine verminderte Aktivität, dann führt dies zu sogenannten "Hyperphenylalaninämien", die ebenfalls teilweise behandelt werden müssen.

Als Folge der Stoffwechselstörung häuft sich bei den erkrankten Personen bzw. Patienten das Phenylalanin im Körper an, so daß sich dessen Gehalt im Blut und im Gewebe weit über den Normalbereich hinaus erhöht. Mit steigender Konzentration wird das Phenylalanin dann über Stoffwechselnebenwege abgebaut, die der Körper normalerweise nicht benutzt.

Der erhöhte Phenylalaninspiegel im Plasma führt zu einer Beeinträchtigung zahlreicher Stoffwechselvorgänge im Gehirn. Wird die PKU nicht behandelt, kommt es bei Kindern zu einer Hirnreifestörung mit geistigem Entwicklungsrückstand in unterschiedlicher Ausprägung.

Bis vor kurzem wurde angenommen, daß ein erhöhter Phenylalaninspiegel spätestens bei Eintritt in die Pubertät keine Störung des Hirnstoffwechsels mehr verursachen kann. Neuere Untersuchungen an jungen Erwachsenen, bei denen die Behandlung 10 im Schulkindalter abgebrochen wurden, zeigten jedoch, daß es zu neurologischen Störungen kommt, wozu beispielsweise deutlich messbare Verschlechterungen der Reaktionszeit zählen.

Die Phenylketonurie kann mit einer phenylalaninarmen Ernährungsweise mehr oder weniger erfolgreich behandelt werden. Die Patienten entwickeln sich daher physisch und psychisch normal und sind bildungsfähig. Zudem erreichen sie problemlos das Fortpflanzungsalter, so daß heute zunehmend junge PKU-Patientinnen schwanger werden.

Um bei einem unter der PKU leidenden Kind eine normale geistige und körperliche Entwicklung zu erzielen, muß sein Phenylalaninspiegel im Plasma mit einer phenylalaninarmen Diät auf Normalwerte gesenkt und stabilisiert werden.

Dazu bekommen derartige Kinder eine Nahrung, die eine beschränkte Menge an natürlichem Eiweiß und gerade soviel Phenylalanin enthält, wie der kindliche Körper zum Aufbau von Eiweiß (Wachstum) benötigt. Für die Ernährung können daher nur solche Lebensmittel eingesetzt werden, die von Natur aus einen niedrigen Eiweißgehalt und damit auch einen niedrigen Phenylalaningehalt besitzen.

Mit einer derartigen phenylalaninarmen Ernährung allein würde den Kindern jedoch zu wenig von allen anderen, für das Leben ebenso wichtigen Aminosäuren zugeführt werden. Daher benötigen Kinder, die an der PKU leiden, zusätzlich zu einer phenylalaninarmen Diät eine Eiweißquelle, die zwar kein

Phenylalanin, jedoch aber eine ausreichende Menge aller anderen Aminosäuren enthält.

Es sind bereits Spezialerzeugnisse bekannt, die aus Eiweißbausteinen, den Aminosäuren, zusammengesetzt sind, jedoch kein

5 Phenylalanin enthalten. Diesen Mischungen sind zusätzlich Vitamine, Mineralstoffe und Spurenelemente einverleibt, da ein unter der PKU leidendes Kind diese Nährstoffe mit der phenylalaninarmen Ernährung allein nicht in ausreichenden Mengen erhalten würde.

10 Da heutzutage immer mehr empfohlen wird, daß unter der PKU leidende Patienten die phenylalaninarme Diät lebenslang beibehalten und da eine derartige Diät insbesondere schwangeren, an der PKU leidenden Frauen empfohlen wird, müssen auch diese Patientengruppen die PKU-Diät einhalten sowie die bekannten
15 Spezialprodukte zu sich nehmen.

Bisher wurde nun die Auffassung vertreten, daß der Eiweißstoffwechsel die gleichzeitige Anwesenheit aller und somit auch der nicht essentiellen Aminosäuren erfordert. Aus diesem Grunde enthalten die bekannten und üblicherweise eingesetzten
20 Spezialprodukte bzw. phenylalaninfreien Aminosäuremischungen für Säuglinge und Kinder mit ihrem hohen Wachstumsbedarf auch alle Aminosäuren mit Ausnahme des in seinem Stoffwechsel gestörten Phenylalanins.

In Abhängigkeit von der individuellen Stoffwechselsituation
25 eines unter der PKU leidenden Patienten mußte dieser pro Tag
45 bis 70 g der bekannten phenylalaninfreien Aminosäurenmischung zu sich nehmen. Dies stellt eine erhebliche Stoffmenge dar, welche die Akzeptanz dieser bekannten Spezialprodukte durch die Patienten, insbesondere durch
30 juvenile Patienten, stark negativ beeinflusst.

In der nicht vorveröffentlichten deutschen Patentanmeldung P 40 37 447.5 ist ein phenylalaninfreies Diätetikum beschrieben, das nur bestimmte Aminosäuren enthält. Der tägliche Eiweißbedarf von jugendlichen und erwachsenen, unter
35 der PKU leidenden Patienten, kann nämlich auch mit einer

Aminosäurenmischung vollständig oder fast vollständig gedeckt werden, die nur bestimmte Aminosäuren enthalten. Dadurch wird die täglich einzunehmende Menge reduziert. Dieses in der genannten deutschen Patentanmeldung beschriebene Diätetikum stellt im übrigen ein Pulver dar.

Die Akzeptanz einer Diät - dies gilt besonders für adoleszente Personen - und eines zur Unterstützung dieser Diät einzunehmenden Diätetikums hängt zum großen Teil davon ab, wie stark und wie schnell dies gegenüber der Umwelt im außerhäuslichen Bereich manifest wird. An der PKU leidende Patienten leiden bereits darunter, daß bei Einhaltung der erforderlichen Diät ihre Ernährung nicht der üblicherweise verzehrten Mischkost entspricht. Bereits dies wird von der Umwelt registriert.

Hinzu kommt nun, daß diese Personen mit der Mahlzeit eine beträchtliche Menge einer phenylalaninfreien Aminosäurenmischung zu sich nehmen muß. Die bisher bekannten Aminosäurenmischungen und entsprechenden Spezialprodukte besitzen einen fremdartigen und unangenehmen Geruch, der von umgebenden Personen als abstoßend empfunden wird. Außerdem besitzen diese Aminosäurenmischungen einen spezifischen sowie störenden Geschmack.

Aus letzteren Gründen brechen daher eine große Zahl der PKU-Patienten die genannte Diät ab und nehmen auch die phenylalaninfreien Aminosäurenmischungen nicht mehr zu sich. Als Folge des damit verbundenen Anstiegs des Phenylalaninspiegels im Plasma ergeben sich dann die eingangs geschilderten Krankheitssymptome.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, ein Verfahren zur Herstellung eines phenylalaninfreies Diätetikum sowie ein dergartiges Diätetikum bereitzustellen, das von unter der PKU leidenden Patienten besser akzeptiert wird.

Gelöst wird diese Aufgabe hinsichtlich des Verfahrens durch die Lehre des Anspruchs 1 sowie hinsichtlich des Diätetikums durch die Lehre des Anspruchs 9.

Erfindungsgemäß wird ein phenylalaninfreies Diätetikum bzw. eine phenylalaninfreie Aminosäurenmischung bereitgestellt, die nach dem erfindungsgemäßen Verfahren erhältlich ist, die alle oder einen Teil der für die Ernährung erforderlichen Amino-

5 säuren oder nur die essentiellen Aminosäuren enthält und die frei von dem charakteristischen Eigengeschmack und -geruch von den bisher bekannten Aminosäurenmischungen ist. Das erfin-

dungsgemäße Diätetikum kann außerdem noch Vitamine, Mineral-

10 stoffe und/oder Spurenelemente enthalten, um die Versorgung mit diesen essentiellen Nährstoffen sicherzustellen.

Das erfindungsgemäße phenylalaninfreie Diätetikum liegt in Form von Dragees oder Tabletten vor. Die Dragees bzw. Tabletten sind dabei mit einem Überzug bzw. einer Dragierdecke versehen oder überzogen, so daß der Geschmack und der Geruch der 15 im Tabletten- bzw. Drageekern vorhandenen L-Aminosäuren von den Patienten nicht mehr bemerkt wird.

Da die Dragees häufig lebensbegleitend Anwendung finden, sollte bzw. muß die Überzugsmasse frei von Stoffen mit pharmakologischer Wirkung sein. Daher sollten für Arzneimittel zuge-
20 lassene Stoffe nicht eingesetzt werden. Vielmehr sollte die Überzugsmasse nur aus solchen Stoffen bestehen, die lebensmit- telrechtlich unbedenklich sind. Auch sollten diese Stoffe der- art gewählt sein, daß die Dragees wegen der besseren Verträg-lichkeit möglichst erst im Dünndarm vollständig zerfallen.

25 Zweckmäßigerweise wählt man eine Überzugsmasse, die einen neutralen oder angenehmen Eigengeschmack besitzt.

Die Dragee- bzw. Tablettenkerne (nachstehend steht der Ausdruck "Dragees" auch für Tabletten) sind zweckmäßigerweise mit einer Dragierdecke aus Zucker und Zusatzstoffen überzogen, die 30 als solche zur Herstellung von Lebensmitteln zugelassen sind. In Deutschland sollten somit nur Stoffe Anwendung finden, die gemäß dem Lebensmittelgesetz und dem Bedarfsgegenständegesetz zugelassen sind. Diese Dragierdecke deckt den Geruch und den Geschmack der in den Drageekernen vorhandenen Aminosäuren bzw.
35 Wirkstoffmischung so ab, daß die Dragees geschmacksneutral sind.

Das erfindungsgemäße Diätetikum in Drageeform stellt für die betroffenen, an der PKU leidenden Patienten eine außerordentliche Erleichterung bei der praktischen Durchführung einer langdauernden bzw. lebenslänglich durchzuführenden Diät dar.

5 Die Dragees können leicht und problemlos über den ganzen Tag verteilt, in der vom Arzt verordneten Menge mit Wasser, Tee, Saft oder ähnlichen Getränken eingenommen werden. Es erübrigt sich eine Zubereitung durch Auflösen von Pulvern und Granulaten in Flüssigkeiten, wie das bei den bisher bekannten Spezialprodukten erforderlich war. Dadurch ist die Anwendung einfacher, die Dosierung sicher und die Einstellung des Plasmaphenylalaninspiegels im Blut leicht möglich.
10

Bei schwangeren Patientinnen kann durch das erfindungsgemäße Diätetikum vermieden werden, daß durch vermehrtes Erbrechen 15 die Energie- und Nährstoffversorgung beeinträchtigt wird. Die geschmacksneutralen Dragees verursachen keinen Brechreiz wie die bisher bekannten pulverförmigen Aminosäurenmischungen; sie werden gut vertragen und ermöglichen so während der Gravidität eine sichere Durchführung der PKU-Diät.

20 Damit die L-Aminosäuren, die ggf. zusammen mit Kohlenhydraten, Mineralstoffen, Spurenelementen und/oder Vitaminen zusammen vorliegen bzw. damit vermischt sind, zu Dragees verarbeitet werden können, ist es wesentlich, daß dieser Masse, die gewöhnlicherweise als Pulver vorliegt, eine als Trennmittel diener Fettstoff beigemengt ist. Gegenstand der Erfindung ist 25 somit auch eine derartige Masse bzw. ein derartiges Halbfabrikat.

Bedingt dadurch, daß das in Drageeform vorliegende Diätetikum in dem Kern des Dragees einen derartigen Fettstoff aufweist, 30 ist es möglich, diesen Kern mit einem Überzug bzw. einer Drageedecke zu versehen.

Beim erfindungsgemäßen Verfahren werden in Stufe a) die L-Aminosäuren und die ggf. vorhandenen Mineralstoffe und/oder Spurenelemente in Wasser gegeben und dabei gelöst bzw. dispergiert. Der so erhaltene Naßansatz wird dann anschließend 35

sprühgetrocknet. Das Sprühprodukt wird dann in Stufe d) zu Dragee- oder Tablettenkernen verarbeitet, die dann anschließend in Stufe e) mit einem Überzug oder einer Drageedecke versehen werden.

5 Es hat sich nun gezeigt, daß ein derartiges Sprühprodukt ohne Trennmittel nur schwer kontinuierlich verarbeitet werden kann, da es sonst zu Anbackungen in der Tablettenpresse kommt. Daher setzt man einen Fettstoff zu, der als Trennmittel dient.

Die Gesamtmenge dieses Fettstoffs kann man der zu Drageekernen zu verarbeitenden Masse einverleiben, indem man diesen Fettstoff mit dem in Stufe b) erhaltenen Sprühprodukt vermischt.

Als Trennmittel bzw. als Fettstoff haben sich hochschmelzende Mono- und/oder Diglyceride und Magnesiumstearat bewährt. Es 15 ist jedoch auch möglich, andere, Trennmittelfunktionen habende Fettstoffe zur Anwendung zu bringen.

Nach einer weiteren Ausführungsform ist es möglich, die Gesamtmenge des Fettstoffs bereits in Stufe a) der sprühzutrocknenden wässrigen Lösung bzw. Dispersion einzubringen. In diesem Fall fungiert der Fettstoff nicht nur 20 beim Tablettieren als Trennmittel, sondern verbessert auch die Verteilung der Inhaltsstoffe im Naßansatz vor der Sprühzutrocknung und hebt die Benetzbarkeit an. Vorzugsweise werden deshalb Emulgatoren mit hohem Schmelzpunkt (70°C), hochschmelzende Fette oder ähnliche Fettstoffe eingesetzt, die 25 lebensmittelrechtlich zur Herstellung von Lebensmitteln, insbesondere diätetischen Lebensmitteln zugelassen sind.

Vorzugsweise wird jedoch eine Teilmenge des Fettstoffs dem sprühzutrocknenden Naßansatz hinzugegeben, während eine weitere Teilmenge des Fettstoffs mit dem Sprühprodukt vermischt wird. Bei letzterer Ausführungsform ist es möglich, dem Naßansatz einen Feststoff einzuverleiben, der sich von dem mit dem Sprühprodukt zu vermischenden Fettstoff unterscheidet. Bei allen beschriebenen Ausführungsvarianten ist es natürlich möglich, 35 eine Fettstoffmischung zur Anwendung zu bringen.

Auch die ggf. vorhandenen Vitamine und/oder die ggf. vorhandenen Kohlenhydrate können insgesamt dem Naßansatz zugegeben werden oder mit dem Sprühprodukt vermischt werden. Auch in diesem Fall ist es möglich, eine Teilmenge der Vitamine und/oder Kohlenhydrate dem Naßansatz und die restliche Teilmenge dem Sprühprodukt beizugeben. Vorzugsweise gibt man die gesamte Menge der Vitamine erst nach der Sprühtrocknung hinzu bzw. vermischt sie mit dem Sprühprodukt. Die Vitamine sind dabei vorzugsweise mit einem oder mehreren Kohlenhydraten vorvermischt. Weitere Kohlenhydrate können in letzterem Fall bereits dem Naßansatz zugegeben worden sein.

Die Kohlenhydrate können verschiedener Herkunft sein. Vorzugsweise setzt man aus technologischer Sicht jedoch Zucker, Milchzucker, Dextrose, Maltodextrine und Stärke ein. Die den Tablettenkernen beigemengten Kohlenhydrate stellen Hilfsmittel zur Tablettierung dar. Außerdem stellen sie natürlich Drageedeckensubstanzen dar.

Die so gewonnene Pulvermischung bzw. Masse kann man direkt zu Tabletten verarbeiten bzw. verpressen. Vorzugsweise kompaktiert man jedoch vor, granuliert und verpreßt dann zu Tabletten bzw. Drageekernen, die anschließend mit einem Überzug oder einer Drageedecke versehen werden.

Um eine reibungslose Produktion zu gewährleisten, presst man die so erhaltene Pulvermischung vorzugsweise zunächst in einem Kompaktor (Hutt, Bepex) und granuliert anschließend vorzugsweise mit einem Frewitt-Granulator oder einem anderen geeigneten Brechersystem.

Weiterhin bevorzugt führt man die Verarbeitung der Pulvermischung bzw. der zu Tabletten zu verarbeitenden Masse in einem Raum durch, in dem die relative Luftfeuchtigkeit $\leq 30\%$ und insbesondere 20 % oder weniger ist.

Bei der Herstellung des Sprühproduktes lässt man den pH-Wert des Naßansatzes vorzugsweise nicht unter 6,3 absinken. Vorzugsweise kontrolliert man daher während der Produktion laufend den pH-Wert und gibt ggf. alkalisch machende Verbindun-

gen, vorzugsweise eine Kaliumhydroxid- oder Kaliumcarbonatlösung zu dem Naßansatz, um den pH-Wert bei mindestens 6,3 zu halten.

Die in dem erfindungsgemäßen Diätetikum vorhandenen Aminosäuren bzw. die beim erfindungsgemäßen Verfahren eingesetzten Aminosäuren können in jeder geeigneten Form, insbesondere in jeder für Lebensmittelzwecke zulässigen Form vorliegen. Die Aminosäuren können beispielsweise als Salze, Hydrochloride, Hydrate, Acetate und Malate etc. vorliegen. Auch können die Aminosäuren in Form von Dipeptiden eingesetzt werden, sofern diese Dipeptide kein Phenylalanin enthalten.

Da L-Glutaminsäure und L-Asparaginsäure sehr sauer reagierende Aminosäuren sind, werden diese vorzugsweise in Form der Na-, K- oder Mg-Salze oder als L-Lysin-L-Glutamat oder L-Arginin-L-Glutamat eingesetzt, da sonst ein dramatischer Abfall des pH-Wertes des Naßansatzes bis unter 5,0 erfolgen kann. Dies kann zu erheblichen Instabilitäten und Phasentrennungen während der Bereitung des Naßansatzes führen. Die Aminosäuren werden im übrigen vorzugsweise in einer bestimmten Reihenfolge zum Naßansatz hinzugegeben, da dadurch Fällungen und Inhomogenitäten durch Sedimentation bei der Herstellung des Sprühproduktes vermieden werden können. So gibt man vorzugsweise die nachfolgend aufgeführten Aminosäuren in der folgenden Reihenfolge zu: Natrium-L-Glutamat, L-Arginin-L-Glutamat, L-Lysin-L-Glutamat, K-L-Aspartat, Mg-L-Aspartat, L-Prolin, L-Isoleucin, L-Leucin, L-Tyrosin, L-Threonin, L-Valin, L-Alanin, L-Methionin, L-Cystein, L-Histidin, L-Glycin, L-Tryptophan, L-Serin.

Nach einer weiterhin bevorzugten Ausführungsform setzt man zur Herstellung des Naßansatzes kaltes Wasser, insbesondere von 3 bis 15°C ein und löst in diesem kalten Wasser zunächst ein die Viskosität anhebendes Mittel, beispielsweise Guar, um dadurch zu vermeiden, daß wasserunlösliche Stoffe sedimentieren. Danach arbeitet man die Aminosäuren, die ggf. vorhandenen Mineralstoffe und/oder Spurenelemente und den gewünschten Anteil der Kohlenhydrate ein. Anschließend erhitzt man den Naßansatz auf insbesondere 70 bis 90°C, vorzugsweise 75 - 80°C

und am meisten bevorzugt ca. 75°C. Anschließend gibt man erst die gewünschte Menge des Fettstoffes hinzu. Der Grund für diese Vorgehensweise ist folgender: Bekanntlich beginnen Zucker und Aminosäuren bereits bei Temperaturen über 70°C 5 Bräunungsprodukte zu bilden (Maillard-Reaktionen). Um diese Maillard-Reaktionen so niedrig wie möglich zu halten, wird der Ansatz - wie oben geschildert - kalt bereitet und erst vor Zugabe der Fettstoffe bzw. Emulgatoren erwärmt. Demzufolge ist es von Bedeutung, Fettstoffe bzw. Emulgatoren erst zum Schluß 10 in den heißen Ansatz einzubringen.

Das erfindungsgemäße phenylalaninfreie Diätetikum ist somit vorzugsweise dadurch erhältlich, daß man alle L-Aminosäuren, die ggf. vorhandenen Mineralstoffe und/oder Spurenelemente, einen Teil der Fettstoffe bzw. Emulgatoren und der Kohlenhydrate 15 in Wasser gibt und dabei dispergiert, löst bzw. emulgiert. Dabei hält man vorzugsweise die oben beschriebenen Verfahrensparameter hinsichtlich pH-Wert, Temperatur und Reihenfolge ein. Im Anschluß daran homogenisiert man, um ein möglichst gleichmäßiges, glattes, viskoses und homogenes Konzentrat zu haben. Anschließend pasteurisiert man, zweckmäßigerweise mit einem Schabeerhitzer, wodurch eine starke Keimreduktion des Konzentrates erfolgt. Danach wird das Produkt nachhomogenisiert und auf einem Sprühturm, vorzugsweise mit Düsen, getrocknet. Das Sprühprodukt vermischt man mit der Vitamin 20 mischung (vorzugsweise mit der Gesamtmenge), die vorzugsweise in einer Teilmenge der insgesamt eingesetzten Kohlenhydrate vorgemischt ist. Diese Pulvermischung vermischt man dann vorzugsweise mit einer Teilmenge der insgesamt vorhandenen Fettstoffe.

30 Es hat sich gezeigt, daß die Rückführung von Zyklonpulver und eines Teils des Sprühpulvers in dem Sprühturm möglichst niedrig zu halten ist, um ein Ankleben und eine zu starke Instansierung zu vermeiden. Das so gewonnene Pulver hat gute Fließeigenschaften.

35 Das zur Herstellung der Dragee- bzw. Tablettenkerne dienende Pulver bzw. Granulat läßt sich ohne Anbackungen zu verursachen

in Tablettenpressen (Rundläufer, Exzenterpressen und ähnlichem) zu Tablettenkernen verarbeiten.

Diese Kerne dragiert man dann mit Zucker, Geliermittel wie Pektin und Gummi arabicum. Vorzugsweise isoliert man die hygrokopischen Tablettenkerne vor Aufbringen der Drageedecke sorgfältig, da es sonst im Verlauf der Lagerung zu Rissen in der Drageedecke kommen kann.

Zur Isolierung der Kerne verwendet man vorzugsweise fettartige Substanzen, wie z.B. Boeson VP, und Geliermittel. Diese Substanzen fungieren auch als Klebemittel für die Drageedecke. Vorzugsweise werden bei der Herstellung der Drageedecke nur Zusatzstoffe verwendet, die zur Herstellung von Lebensmitteln gemäß Lebensmittel- und Bedarfsgegenständegesetz zulässig sind.

Es hat sich gezeigt, daß mit Zucker und Geliermittel wie Pektin und Gummi arabicum eine stabile, reißfeste Drageedecke erhalten werden kann. Diese Drageedecke ist geschmacksneutral bzw. beim Anlutschen süß und deckt den Eigengeruch der Wirkstoffe vollständig ab.

Vorzugsweise stellt man Dragees mit einem Gewicht von 700 bis 800 mg her, wobei der Wirkstoffgehalt (Aminosäuren plus weitere Bestandteile der Kerne) 400 mg ausmacht.

Die Menge an einzunehmenden Dragees richtet sich nach der Wirkstoffmenge, die pro Tag eingenommen werden muß; diese kann bei 15 bis 40 Dragees/Tag liegen.

Das erfindungsgemäß bzw. erfindungsgemäß erhältliche phenylalaninfreie Diätetikum ist ein Supplement zur Ernährung, das nach ärztlicher Verordnung dosiert wird. Es ist deshalb nicht erforderlich, das Produkt mit Fett anzureichern.

Die Erfindung wird im folgenden anhand in den Beispielen näher beschriebenen bevorzugten Ausführungsformen weiter erläutert.

Beispiel 1

Herstellung eines phenylalaninfreien Diätetikums in Drageeform

	A Gew.-%	B Gew.-%
L-Histidin	1,708	1,716
L-Isoleucin	4,270	4,291
L-Leucin	7,212	7,247
L-Lysin-L-Glutamat	11,673	11,729
L-Methionin	1,708	1,716
L-Threonin	3,417	3,433
L-Tryptophan	1,329	1,335
L-Valin	5,124	5,149
L-Alanin	2,942	2,956
L-Arginin-L-Glutamat	4,840	4,863
Magnesium-L-Aspartat	1,993	2,003
L-Cystin	1,708	1,716
Na-L-Glutamat	9,130	9,174
L-Glycin	1,708	1,716
L-Prolin	6,738	6,770
L-Serin	3,796	3,814
L-Tyrosin	5,694	5,721
Kalium-L-Aspartat	7,160	7,194
Vanillin	0,076	0,076
Guar	0,949	0,954
Monoglyzerid (Emulgator)	0,949	0,954
Kaliumchlorid	0,995	1,000
Kaliumhydrogenphosphat	1,624	1,632
Magnesiumhydrogenphosphat	1,692	1,700
Natriumhydrogenphosphat	1,054	1,059
Eisensulfat(II)	0,099	0,099
Kupfer-II-Aacetat	0,011	0,011
Zinksulfat	0,062	0,062
Mangansulfat	0,014	0,014
Kaliumjodid	0,00036	0,00036
Ammoniumheptamolybdat	0,00084	0,00084
Magnesiumcitrat	1,40300	1,41000
Myo-Inositol	0,28500	0,28600
Cholinhydrogentartrat	0,51700	0,51700
Vitaminmischung	0,47700	---
Zucker	7,64180	7,57980
	100,00000	100,00000
	=====	=====

Tabelle A = Rezeptur

Tabelle B = Rezeptur für das Sprühprodukt

Aus diesen Komponenten mit Ausnahme der Vitaminmischung wird zunächst ein sprühgetrocknetes Zwischenprodukt hergestellt. Die Zusammensetzung (in Gew.-%) des Sprühproduktes ist in Spalte B wiedergegeben.

- 5 1.1 Zur Herstellung einer 100-kg-Charge werden 97 l kaltes Wasser in einen heizbaren Mischtank mit Intensivrührwerk (Y-Stral, Ultraturrax) gegeben.

In diesem kalten Wasser werden zunächst 954 g Guar vollständig gelöst. Danach werden 1 kg Kaliumchlorid in ca. 3 l warmem
10 Wasser vorgelöst und der Guarlösung zugesetzt.

Kaliumhydrogenphosphat und Natriumdihydrogenphosphat werden separat in jeweils ca. 6,5 l Wasser vorgelöst und nacheinander dem Ansatz zugesetzt. Danach wird Myo-Inosit in ca. 3 l Wasser vorgelöst und dem Ansatz zugegeben. Der Ansatz wird intensiv
15 gerührt und im Kreislauf gepumpt.

Natrium-L-Glutamat wird danach unter Verwendung einer Venturi-Düse in den Ansatz eingearbeitet. Der pH-Wert der Lösung wird kontrolliert und sollte zwischen 6.6 - 7.0 liegen.

Danach werden unter Verwendung einer Venturi-Düse nacheinander
20 die nachstehend genannten Rohstoffe unter intensivem Rühren eingearbeitet.

L-Arginin-L-Glutamat

L-Lysin-L-Glutamat

Kalium-L-Aspartat

25 Magnesium-L-Aspartat

L-Prolin

L-Isoleucin

L-Leucin
L-Tyrosin
L-Valin
L-Threonin
5 L-Alanin
L-Methionin
L-Cystin
L-Histidin
L-Glycin
10 L-Tryptophan
L-Serin
Magnesiumhydrogenphosphat
Magnesiumcitrat

Das Eisensulfat wird in 2 l Wasser vorgelöst und dem Ansatz
15 zugesetzt. Kupferacetat wird in ca. 300 ml Wasser aufgelöst
und dem Ansatz zugegeben. Zinksulfat wird in ca. 650 ml Wasser
vorgelöst und dem Ansatz zugesetzt.

Mangansulfat wird in 650 ml Wasser vorgelöst und dem Ansatz
zugegeben. Kaliumjodid und Ammoniumheptamolybdat werden sepa-
20 rat in jeweils in ca. 60 ml heißem Wasser (60°C) vorgelöst und
nacheinander dem Ansatz zugesetzt.

Der gesamte Ansatz wird unter intensivem Rühren auf 75°C er-
wärm̄t, wobei gleichzeitig der Ansatz kontinuierlich im Kreis-
lauf gepumpt wird.

25 Der pH-Wert des Ansatzes bewegt sich zwischen 6.3 - 6.5 Falls
der pH-Wert unter 6.3 absinkt, wird eine 1-n-Kalilauge oder
eine 10%ige wässrige Kaliumkarbonatlösung hinzugegeben, bis
der pH wieder gleich oder größer als 6.3 ist. In einem separa-
ten Gefäß wird der Emulgator im Wasserbad aufgeschmolzen und
30 dem Ansatz zugesetzt, der eine Temperatur von 75°C haben
sollte.

Vanillin und Zucker werden unter Verwendung der Venturi-Düse
in den Ansatz eingearbeitet.

Cholindydrogentartrat wird in ca. 3 l heißem Wasser (60°C) gelöst und dem Ansatz zugegeben. Die erneute pH-Kontrolle zeigt, daß der pH nicht unter 6.3 absinkt. Ist dies jedoch der Fall, wird mit Kalilauge oder wässriger Kaliumkarbonatlösung auf 5 einen pH von 6.3-6.5 gepuffert. Danach wird der gesamte Ansatz auf 75°C erwärmt und 10 min gerührt.

Anschließend erfolgt eine 2-stufige Homogenisierung (Stufe 1:150 bar, Stufe 2: 50 bar). Das Konzentrat mit ca. 45% Trockenmasse wird in einen beheizten Vorratstank gepumpt und intensiv gerührt, um Sedimentationen zu vermeiden. Danach erfolgt eine Nacherhitzung mit einem Schabeerhitzer auf 75-80°C und eine 2. Homogenisierung mit 70-100 bar.

Das Konzentrat wird mit einem Sprühturm getrocknet, wobei vorzugsweise mit Düsen getrocknet wird.

15	Bedingungen: Eingangstemperatur	180 - 190°C
	Ausgangstemperatur	90 - 95°C
	Düsendruck	150 bar (120 - 150 bar)
	Restfeuchte	max. 2,5°C
	Pulvertemperatur	max. 25°C

20 Während des Sprühprozesses werden ca. 15-30 % des getrockneten Pulvers erneut in den Sprühbereich des Turmes eingebracht. Dieser Vorgang wird gering gehalten, um eine übermäßige Instantisierung zu vermeiden.

Das auf die oben beschriebene Weise hergestellte Produkt ist 25 gut rieselfähig. Bis zur weiteren Verarbeitung wird es in Polyethylen-/Papiersäcke oder evakuierbaren Behältern abgepackt und aufbewahrt.

1.2 Das so hergestellte Sprühprodukt wird unmittelbar nach der Sprühtrocknung mit der Vitaminmischung gemischt:

30 Mischrezept:

Sprühprodukt	99,523 %
Vitaminmischung	<u>0,477 %</u>
	<u>100,000 %</u>

16

Für 100 kg Mischung werden 99,523 kg Sprühprodukt und 0,4777 kg Vitaminmischung abgewogen und beispielsweise in einem Nauta-Mischer 20 min gemischt.

Danach wird das Mischprodukt bzw. die erhaltene Masse in Poly-
5 ethylen-/Papiersäcke oder geeignete evakuierbare Container ab-
genommen und bis zur weiteren Verarbeitung aufbewahrt.

1.3 Die gemäß 1.2 hergestellte Mischung bzw. Masse wird mit
einem Monoglycerid mit hohem Schmelzpunkt oder anderen ge-
eigneten hochschmelzenden fettartigen Substanzen (z.B. Boeson
10 VP, Tegomuls) als Trennmittel in einem Lödigemischer gemischt.

Mischrezept:

Sprühprodukt+Vitaminmischung (= Wirkstoffmischung)	98 %
Trennfett (z.B. Boeson VP, Tegomuls)	<u>2 %</u>
	<u>100 %</u>

15 Die Mischzeit im Lödigemischer beträgt 5-10 Minuten. Danach wird die Mischung mit einem Kompaktor (Hutt, Bepex) kompaktiert und mit einem Frewitt-Granulator zu einem Granulat verarbeitet.

Das Granulat wird auf einer Tablettenpresse (z.B. Kilian-Rundläufer, Fette-Rundläufer) zu Tablettenkernen verpreßt mit einem Gewicht von 408-412 mg (entsprechend 400 mg Wirkstoffmischung).

1.4 Dragierung:

Die Tablettenkerne werden in einem Dragierkessel mit fettartigen Substanzen (z.B. Boeson VP) oberflächenbehandelt und anschließend mit Zucker, Pektin und Gummi arabicum dragiert.

17

Gewicht pro Dragee:

Gummi arabicum	3,000 mg
Zucker	283,500 mg
Pektin	1,420 mg
5 Boeson VP (Trennfett)	0,080 mg
Dragee-Decke	288,000 mg
<u>Kerngewicht (Tablettenkern)</u>	<u>412,000 mg</u>
Gesamtgewicht	<u>700,000 mg</u>

Die Dragees werden in Dragierkessel hergestellt, die Auftrags-
10 massen mit Warmluft getrocknet.

Die Verpackung erfolgt in Blister.

Die Dragees haben eine sehr gute Haltbarkeit und sind auch in
größerer Dosierung pro Tag gut einzunehmen.

Analyse:

1 Dragee = 700 mg, enthält 400 mg Wirkstoffmischung

	100 g Dragee	1 Dragee (=700 mg)	pro 1 g Eiweiß	pro 100 Kcal
Eiweiß	37,6 g	0,26 g	--	11,0 g
Eiweißäquivalent *1) (1,2 g Aminosäuren = 1 g Eiweiß)	45,1 g	0,326 g	--	13,0 g
Fett	2,2 g	0,015 g	--	0,6 g
Kohlenhydrate	43,9 g	0,30 g	--	13,0 g
Asche	6,8 g	0,50 g	--	2,0 g
Restfeuchte	2,0 g	--	--	--
Energie, kJ Kcal	1469 346	10,1 2,4	--	--
Vitamin A	0,7 mg	0,005 mg	0,019 mg	0,2 mg
Vitamin B ₁	1,0 mg	0,007 mg	0,027 mg	0,3 mg
Vitamin B ₂	1,0 mg	0,007 mg	0,027 mg	0,3 mg
Vitamin B ₆	2,0 mg	0,01 mg	0,05 mg	0,6 mg
Vitamin B ₁₂	2,7 µg	0,02 µg	0,07 µg	0,8 µg
Vitamin C	54 mg	0,4 mg	1,4 mg	15,6 mg
Vitamin D ₃	6,4 µg	0,05 µg	0,17 µg	1,9 µg
Vitamin E	6,8 mg	0,05 mg	0,18 mg	2 mg
Biotin	98 µg	0,7 µg	2,6 µg	28,3 µg
Ca-D-Pantothenat	4,8 mg	0,03 mg	0,13 mg	1,4 mg
Vitamin K ₁	57 µg	0,4 µg	1,5 µg	16,5 µg
Folsäure	354 µg	2,5 µg	9,4 µg	102 µg
Niacinamid	10 mg	0,07 mg	0,27 mg	2,9 mg
Cholin	120 mg	0,84 mg	3,19 mg	34,7 mg
Myo-Inositol	1,62 mg	0,011 mg	0,04 mg	0,47 mg

Analyse (Fortsetzung):

	100 g Dragee	1 Dragee (=700 mg)	pro 1 g Eiweiß	pro 100 Kcal
Natrium	730 mg	5,1 mg	19 mg	211 mg
Kalium	1610 mg	11,3 mg	43 mg	465 mg
Calcium	770 mg	5,4 mg	20 mg	223 mg
Magnesium	310 mg	2,2 mg	8 mg	90 mg
Phosphor	460 mg	3,2 mg	12 mg	133 mg
Chlorid	270 mg	1,9 mg	7 mg	78 mg
Zink	13 mg	0,09 mg	0,35 mg	4 mg
Kupfer	2 mg	0,01 mg	0,05 mg	0,06 mg
Jod	150 µg	1,1 µg	4 µg	43 µg
Mangan	2,6 mg	0,02 mg	0,07 mg	0,8 mg
Molybdän	260 µg	1,8 µg	7 µg	75 µg
L-Isoleucin	2,44 g	0,02 g	6,5 g	--
L-Leucin	4,11 g	0,03 g	10,9 g	--
L-Lysin	3,32 g	0,02 g	8,8 g	--
L-Methionin	0,97 g	0,007 g	2,6 g	--
L-Phenylalanin	---	---	---	--
L-Tyrosin	3,25 g	0,02 g	8,6 g	--
L-Threonin	1,95 g	0,01 g	5,2 g	--
L-Tryptophan	0,76 g	0,005 g	2,0 g	--
L-Valin	2,92 g	0,02 g	7,8 g	--
L-Histidin	0,97 g	0,007 g	2,6 g	--
L-Arginin	1,50 g	0,05 g	4,0 g	--
L-Alanin	1,68 g	0,01 g	4,5 g	--
L-Asparaginsäure	4,13 g	0,03 g	11,0 g	--
L-Cystin	0,97 g	0,007 g	2,6 g	--
L-Glutaminsäure	9,17 g	0,06 g	24,4 g	--
L-Glycin	0,97 g	0,07 g	2,6 g	--
L-Prolin	3,84 g	0,03 g	10,2 g	--
L-Serin	2,16 g	0,02 g	5,7 g	--

Beispiel 2

Herstellung eines phenylalaninfreien Diätetikums in Dragee-
form auf der Basis von ausschließlich essentiellen Amino-
säuren.

	A Gew.-%	B kg
Emulgator (Monoglyceride)	1,000	1,000 kg
Guar	0,900	--
Zucker	1,850	1,854 kg
Vanillin	0,050	0,050 kg
L-Lysinacetat	15,000	15,075 kg
L-Histidin	4,000	4,020 kg
L-Isoleucin	8,800	8,844 kg
L-Leucin	15,000	15,075 kg
L-Methionin	3,500	3,518 kg
L-Threonin	7,000	7,035 kg
L-Tryptophan	2,800	2,814 kg
L-Valin	11,000	11,055 kg
L-Tyrosin	12,000	12,060 kg
Mineralstoffmischung	16,600	17,500 kg
Vitaminmischung	0,500	--
	100,000	100,000 %
	=====	=====

Tabelle A = Rezeptur

Tabelle B = Rezeptur für das Sprühprodukt

2.1 Herstellung einer Charge von 100 kg Sprühprodukt:

In einen heizbaren, mit Y-Strahl- oder Ultraturrax-Rührer ausgerüsteten Doppelmanteltank werden 100 l kaltes Leitungswasser vorgelegt. Mittels Venturi-Düse wird Guar vollständig in Wasser aufgelöst. Danach werden mittels Venturi-Düse nacheinander zugesetzt:

- L-Lysinacetat
- L-Isoleucin
- L-Leucin
- 10 L-Tyrosin
- L-Valin
- L-Threonin
- L-Methionin
- L-Histidin
- 15 L-Tryptophan

Der Ansatz wird kräftig gerührt und im Kreislauf gepumpt.

Danach wird die Mineralstoffmischung in 50 l heißem Wasser (60°C) vorgelöst und dem Ansatz zugesetzt. Der Ansatz wird auf 75°C angewärmt und 10 Minuten bei dieser Temperatur gerührt.

- 20 Der Emulgator wird im Wasserbad bei 70 - 75°C aufgeschmolzen und dem Ansatz zugegeben. Zucker wird zusammen mit Vanillin über die Venturi-Düse dem Ansatz zugesetzt und vollständig aufgelöst.

Der Ansatz wird analog wie im Beispiel 1 beschrieben weiter verarbeitet und sprühgetrocknet.

25 2.2 Das so hergestellte Sprühprodukt wird unmittelbar nach der Sprühgetrocknung mit der Vitaminmischung vermischt:

Mischrezept:

Sprühprodukt Halbfabrikat	99,500 %
Vitaminmischung	<u>0,500 %</u>
	<u>100,000 %</u>

- 5 Für 100 kg Mischung werden 99,500 kg Sprühprodukt und 0,500 kg Vitaminmischung abgewogen und beispielsweise in einem Nauta-Mischer 20 min gemischt. Danach wird das Mischprodukt in geeigneten Containern oder Polyethylen-/Papiersäcken bis zur weiteren Verarbeitung zwischengelagert.
- 10 Tablettierung und Dragierung erfolgt dann wie im Beispiel 1 beschrieben.

PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung eines phenylalaninfreien Diätetikums, das neben L-Aminosäuren gegebenenfalls auch Kohlenhydrate, Mineralstoffe, Spurenelemente und/oder Vitamine enthält, für Personen mit Phenylketonurie, insbesondere für juvenile und adulte Personen sowie für schwangere Frauen,
wobei man
 - 10 a)
 - i) die L-Aminosäuren,
 - ii) die gegebenenfalls vorhandenen Mineralstoffe und/oder Spurenelemente,
 - iii) gegebenenfalls eine Teilmenge oder die Gesamtmenge der Vitamine und/oder der Kohlenhydrate und
 - iv) mindestens einen als Emulgator dienenden Fettstoff in Wasser gibt,
 - b) den in Stufe a) erhaltenen Naßansatz sprühtrocknet,
 - c) das in Stufe b) erhaltene Sprühprodukt
 - i) gegebenenfalls mit der Restmenge oder der Gesamtmenge der Vitamine und/oder der Kohlenhydrate und
 - ii) mit mindestens einem als Trennmittel dienenden Fettstoff vermischt,
 - d) die in Stufe c) erhaltene Masse zu Dragee- oder Tablettenkernen verarbeitet und
 - e) die Dragee- oder Tablettenkerne mit einem Überzug oder einer Drageedecke versieht.

2. Verfahren nach Anspruch 1,
wobei man die Gesamtmenge der Vitamine, die insbesondere
in einem Kohlenhydrat als Trägermaterial vorgemischt
sind, erst in Stufe c) zugibt.
- 5 3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2,
wobei man zur Herstellung des Naßansatzes in Stufe a)
kaltes Wasser, insbesondere von 3 bis 15°C, vorlegt, ggf.
eine die Viskosität erhöhende Substanz bzw. ein Quellmit-
tel, insbesondere Guar, dazu gibt, anschließend die L-
10 Aminosäuren, die Mineralstoffe und Spurenelemente (sofern
vorhanden) sowie die gewünschte Menge an Kohlenhydraten
und/oder Vitaminen zugibt, dann den Naßansatz erwärmt,
insbesondere auf 70 bis 90° und erst dann den als Trenn-
mittel dienenden Fettstoff, der dem Naßansatz einverleibt
15 werden soll, zu dem erwärmten Naßansatz hinzufügt.
4. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche,
wobei man bei der Herstellung des Naßansatzes in Stufe a)
den pH-Wert nicht unter ca. 6,3 absinken lässt und erfor-
derlichenfalls alkalisch machende Mittel, insbesondere
20 Kaliumhydroxid oder Kaliumcarbonat, zugibt.
5. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche
wobei man den in Stufe a) erhaltenen Naßansatz vor der
Sprühtrrocknung homogenisiert und ggf. pasteurisiert sowie
nachhomogenisiert.
- 25 6. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche,
wobei man als Fettstoff, der als Emulgator und/oder als
Trennmittel dient, mindestens ein Mono-, Di- und/oder
Triglycerid einer gesättigten Fettsäure, insbesondere
einer Speisefettsäure, mit hohem Schmelzpunkt, insbe-
sondere über 65 °C, oder ein gehärtetes Fett einsetzt.
30

7. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche,
wobei man L-Glutaminsäure und L-Asparaginsäure als Alkalien- und/oder Erdalkalisalze oder als Salze der Aminosäuren von Arginin und Lysin einsetzt und wobei man insbesondere die nachstehend aufgeführten Aminosäuren in der folgenden Reihenfolge in Stufe a) zum Naßansatz hinzufügt: Natrium-L-Glutamat, L-Arginin-L-Glutamat, L-Lysin-L-Glutamat, K-L-Aspartat, Mg-L-Aspartat, L-Prolin, L-Isoleucin, L-Leucin, L-Tyrosin, L-Threonin, L-Valin, L-Alanin, L-Methionin, L-Cystein, L-Histidin, L-Glycin, L-Tryptophan, L-Serin.
8. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche,
wobei man den Überzug bzw. die Drageedecke aus Zucker und einem Geliermittel, beispielsweise Gummi arabicum und Pektin, sowie gegebenenfalls Calciumcarbonat und Trennfett herstellt.
9. Phenylalaninfreies Diätetikum auf Basis von L-Aminosäuren, das neben den L-Aminosäuren gegebenenfalls auch Kohlenhydrate, Mineralstoffe, Spurenelemente und/oder Vitamine enthält, für Personen mit Phenylketonurie, insbesondere für juvenile und adulte Personen sowie für schwangere Frauen in Form von Dragees oder Tabletten, die mit einem Überzug bzw. einer Drageedecke versehen sind,
erhältlich nach dem Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8.
10. Phenylalaninfreies Diätetikum nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß es lediglich essentielle L-Aminosäuren (d.h. L-Lysin, L-Isoleucin, L-Leucin, L-Tyrosin, L-Valin, L-Threonin, L-Methionin, L-Histidin und L-Tryptophan) mit Ausnahme von Phenylalanin enthält.
11. Masse zur Herstellung eines phenylalaninfreien Diätetikums auf Basis von L-Aminosäuren in Tabletten- bzw. Drageeform, die neben den L-Aminosäuren sowie neben den gegebenenfalls vorhandenen Kohlenhydraten,

Mineralstoffen, Spurenelementen und/oder Vitaminen mindestens einen Fettstoff enthält erhältlich gemäß dem in Anspruch 1 in den Stufen a), b) und c) beschriebenen Verfahren sowie gegebenenfalls gemäß dem in einem der Ansprüche 2 bis 7 beschriebenen Verfahren.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 92/01966

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁵: A 23 L 1/305

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁵: A 23 L; A 61 K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
T	EP, A, 0 488 078 (MILUPA AKTIENGESELLSCHAFT) 3 June 1992 see the whole document	1-11
T	& DE, A, 4 128 260 cited in the application	--
A	CHEMICAL ABSTRACTS, Vol. 98, No. 17, April 1983, Columbus, Ohio, US; abstract No. 142181g, 'protein hydrolysate free of salt and phenylalanine' page 474; column 2; see abstract & DD, A, 157 258 (LIESKE ET AL) 27 October 1982	1-11
A	FR, A, 2 574 254 (BOEHRINGER BIOCHEMIA ROBIN SPA) 13 June 1986 see page 11; example 8	1-11
A	US, A, 3 764 703 (BERGSTRÖM ET AL) 9 October 1973 see column 11 - column 13; examples 12-15	1-11
		/. .

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

- * Special categories of cited documents:
- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

11 January 1993 (11.01.93)

Date of mailing of the international search report

25 January 1993 (25.01.93)

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 92/01966

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP, A, 0 198 431 (BASF CORPORATION) 22 October 1986 see the whole document	1-11
A	DE, C, 863 986 (RICHTER & CIE G.M.B.H. CHEMISCHE FABRIK) 29 May 1952 see the whole document	1-11

ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO. EP 9201966
SA 64948

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report.
 The members are as contained in the European Patent Office EDP file on
 The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information. 11/01/93

Patent document cited in search report	Publication date		Patent family member(s)	Publication date
EP-A-0488078	03-06-92	DE-A-	4037447	27-05-92
FR-A-2574254	13-06-86	BE-A- WO-A-	903829 8603380	01-04-86 19-06-86
US-A-3764703	09-10-73	None		
EP-A-0198431	22-10-86	CA-A- JP-A- US-A-	1279574 61280428 4830859	29-01-91 11-12-86 16-05-89
DE-C-863986		None		

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 92/01966

I. KLASSEKIFIKATION DES ANMELDUNGSGEGENSTANDS (bei mehreren Klassifikationsymbolen sind alle anzugeben)⁶

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC
Int.Kl. 5 A23L1/305

II. RECHERCHIERTE SACHGEBiete

Recherchierter Mindestprüfstoff⁷

Klassifikationssystem	Klassifikationssymbole
Int.Kl. 5	A23L ; A61K

Recherchierte nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Sachgebiete fallen⁸

III. EINSCHLAGIGE VEROFFENTLICHUNGEN⁹

Art. ¹⁰	Kennzeichnung der Veröffentlichung ¹¹ , soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile ¹²	Betr. Anspruch Nr. ¹³
T	EP,A,0 488 078 (MILUPA AKTIENGESELLSCHAFT) 3. Juni 1992 siehe das ganze Dokument	1-11
T	& DE,A,4 128 260 in der Anmeldung erwähnt ---	
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 98, no. 17, April 1983, Columbus, Ohio, US; abstract no. 142181g, 'protein hydrolysate free of salt and phenylalanine' Seite 474 ; Spalte 2 ; siehe Zusammenfassung & DD,A,157 258 (LIESKE ET AL) 27. Oktober 1982 ---	1-11
		-/-

⁶ Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen¹⁰:

- "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldeatum veröffentlicht worden ist
- "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldeatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

- "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldeatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als neu oder auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

IV. BESCHEINIGUNG

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche
11.JANUAR 1993

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
25.01.93

Internationale Recherchenbehörde
EUROPAISCHES PATENTAMT

Unterschrift des bevoilmächtigten Bediensteten
BENZ K.F.

III. EINSCHLAGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN (Fortsetzung von Blatt 2)

Art °	Kennzeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	FR,A,2 574 254 (BOEHRINGER BIOCHEMIA ROBIN SPA) 13. Juni 1986 siehe Seite 11; Beispiel 8 ---	1-11
A	US,A,3 764 703 (BERGSTRÖM ET AL) 9. Oktober 1973 siehe Spalte 11 - Spalte 13; Beispiele 12-15 ---	1-11
A	EP,A,0 198 431 (BASF CORPORATION) 22. Oktober 1986 siehe das ganze Dokument ---	1-11
A	DE,C,863 986 (RICHTER & CIE G.M.B.H. CHEMISCHE FABRIK) 29. Mai 1952 siehe das ganze Dokument -----	1-11

**ANHANG ZUM INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHT
ÜBER DIE INTERNATIONALE PATENTANMELDUNG NR.**

EP 9201966
SA 64948

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten internationalen Recherchenbericht angeführten Patentdokumente angegeben.
Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am
Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

11/01/93

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
EP-A-0488078	03-06-92	DE-A-	4037447	27-05-92
FR-A-2574254	13-06-86	BE-A- WO-A-	903829 8603380	01-04-86 19-06-86
US-A-3764703	09-10-73	Keine		
EP-A-0198431	22-10-86	CA-A- JP-A- US-A-	1279574 61280428 4830859	29-01-91 11-12-86 16-05-89
DE-C-863986		Keine		